

Reijo Laaksonen, Katariina Öörni, Matti Jauhiainen, Mika Hilvo, Petri T. Kovanen ja Juha Sinisalo

## Keramidit ja sepelvaltimotauti

Sepelvaltimotautiin liittyy merkittävä sydänkuoleman riski, jota voidaan pienentää varmistamalla, että ainakin suurimman riskin potilaat saavat mahdollisimman tehokkaan hoidon ja sitoutuvat siihen. Nykyiset erityisesti ikää ja kolesterolimittauksia painottavat riskilaskurit eivät välttämättä tunnista riittävän ajoissa henkilöitä, joiden riski on suuri. Verenkierrossa on useita satoja erilaisia rasvamolekyyliä, esimerkiksi keramideja, ja viimeaikaiset lipidomiikkatutkimukset ovat osoittaneet, että osa niistä ennustaa sepelvaltimotaudin aiheuttamia sydänkuolemia LDL-kolesterolipitoisuutta paremmin. Onkin mahdollista, että tavanomaisia kolesterolimäärytyksiä täydentävät rasva-analyysit monipuolistavat ja tarkentavat sepelvaltimotautiriskin arviointia kliinisessä työssä. On toivottavaa, että uusien ennustemittareiden avulla voidaan parantaa sepelvaltimotaudin ja sen komplikaatioiden ennustettavuutta sekä primaari- että sekundaaripreventiossa ja että näistä mittareista olisi apua myös lääkehoitojen yksilöllistetyssä valinnassa.

Sepelvaltimotaudin riskiä arvioidaan nykyisin huomioimalla jo ilmennyt sairaus tai terveiden henkilöiden ”klassiset” riskitekijät (kolesterolipitoisuudet, tupakointi, verenpaine, diabetes ja sukurasitus). Nämä tiedot voidaan syöttää riskilaskureihin, kuten kansalliseen FINRISKI- tai eurooppalaiseen Score-riskilaskuriin (1,2).

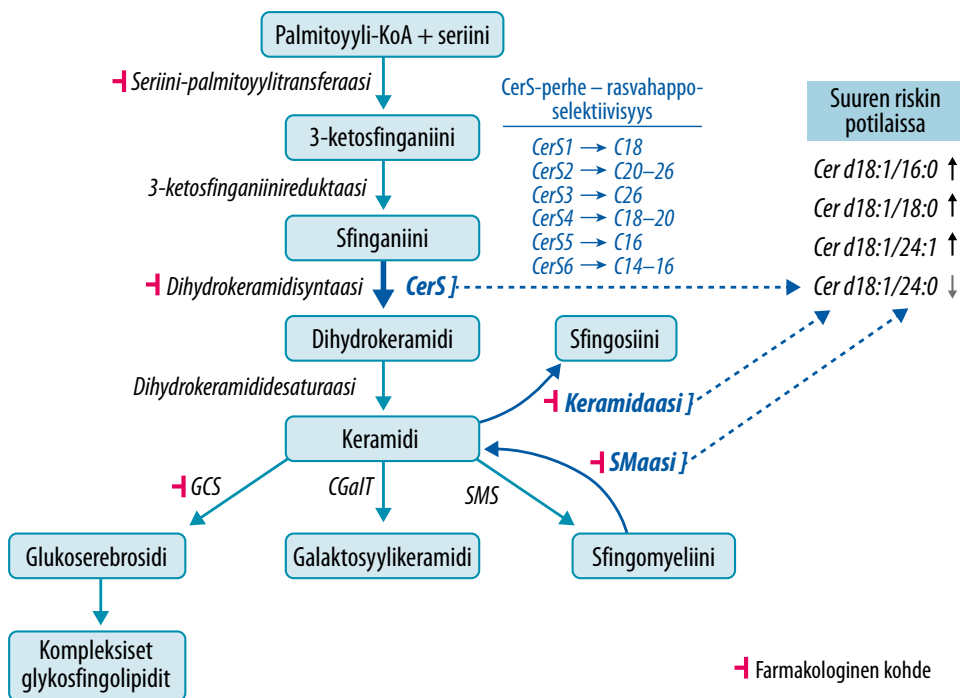
Näiden ikää painottavien laskurien ongelmana on kuitenkin se, että ne saattavat osoittaa vähäistä riskiä naisille ja erityisesti nuorille henkilöille, vaikka useat kokonaisriskiä määrittävät tekijät olisivat voimakkaastikin suurentuneet. Toisaalta nämä laskurit eivät sovellu valtimotautia sairastavien eivätkä varsinkaan jäännösriskin arvioimiseen sepelvaltimotaudin yhteydessä sen jälkeen, kun hyväksytty preventiivitoimet (esimerkiksi statiinihoito) ovat käytössä. Kolesterolimittauksen arvo jäännösriskin arvioinnissa on rajallinen, eivätkä ne mahdollista yksilöllisen hoidon kohdentamista potilaisiin, joiden riski on suuri (3–5).

Plasman lipidomiikka-analyysit ovat tuoneet yllättävää lisätarkkuutta sepelvaltimotaudin tavanomaisiin ennustemittareihin (6). Tarkat massaspektrometriset lipidomiikka-analyysit

osoittavat, että sepelvaltimotaudin eri kehitysvaiheisiin saattaa liittyä useita satoja erilaisia lipidimolekyyliä. Keramidit ovat lipidiluokka, jonka metabolia on sepelvaltimotaudin kannalta keskeinen. Esittelemme uusia tutkimustuloksia keramidien kliinisistä sovelluksista sepelvaltimotautiriskin arvioinnissa. Suomessakin keramidimääritys on saatavilla joissakin kliinisissä laboratorioissa täydentämään riskinarviota.

### Keramidien rakenne ja biosynteesi

Keramidit muodostuvat sfingosiinista ja 16–26 hiiliatomin pituisista rasvahapoista. Keramidien nimeämisessä ilmoitetaan sfingosiniinittakettujen rasvahappo sekä sivuketjun rasvahappo. Esimerkiksi Cer(d18:1/16:0)-molekyylissä d18:1 viittaa sfingosiinin ja 16:0 palmitaatti-rasvahaposta koostuvaan sivuketjuun. Keramideja tuotetaan de novo -synteesin avulla seriinistä ja palmitaatista ja hydrolysoimalla sfingolipidejä, muun muassa sfingomyeliinejä ja glykosfingolipidejä (7). Kaikki elimistön solut pystyvät syntetisoimaan keramideja. Keramidisyntaasin aktiivisuus säätelee eripituisten keramidien



**KUVA 1. Keramidien biosynteesi (9).** Keramidien synteesi tunnetaan hyvin, mutta eri keramidien synteessin säätely erilaisissa tilanteissa on vähemmän tunnettu. Useat reaktioreitit entsyymit ovat sellaisia, että niiden toiminnan estämisen on ajateltu olevan mahdollinen lääkekehityksen kohde. Eri keramidisyntaasit (CerS) ovat tiettyjen rasvahappojen kannalta selektiivisiä.

↑ = pitoisuus suurenee, ↓ = pitoisuus pienenee, ..... = estovaikutuksen toivotut kohteet, GCS = glukoserebrosidisyntaasi, CGaIT = keramidi-galaktosyyli transferaasi, SMAasi = sfingomyelinaasi, Cer = keramidi, SMS = sfingomyeliinisyntaasi

määrää eri kudoksissa sekä erilaisissa fysiologisissa ja patofysiologisissa tilanteissa (KUVA 1) (8,9). Runsaasti tyydyttyneitä rasvahappoja sisältävä ravinto lisää erityisesti maksan asyylikoentsyymi A:n ja sitä kautta keramidien synteessin määrää (10–13).

## Keramidien vaikutuskohteet

Sfingolipidit, joihin myös keramidit kuuluvat, ovat oleellinen solukalvojen rakenneosa kaikissa aiotumallisissa eliöissä (14). Ne ovat myös signaalimolekyylejä ja osallistuvat useiden biologisesti tärkeiden toimintojen säätelyyn. Keramideilla on useita vaikutuskohteita, jotka liittyvät muun muassa solujen erilaistumiseen sekä solustressin, tulehdussignaloinnin ja ohjelmoidun solukuoleman säätelyyn (15,16).

Keramideja esiintyy verenkierrossa lipoproteiineihin sitoutuneena. Keramidit sijaitsevat lipoproteiinihiukkasen pintakalvossa yhdessä fosfolipidien, esteröitymättömän kolesterolin ja apolipoproteiinien kanssa (17). Keramidien biosynteesiä tapahtuu kaikissa kudoksissa, ja erityisen keskeinen keramidilähde on maksa, jossa keramideja myös pakkautuu verenkiertoon erityyppisiin lipoproteiineihin. HDL-kolesteroliin keramideja kertyy myös periferian soluista, koska HDL pienikokoisena ja helposti endoteelisolun läpäisevänä pääsee alueille, joilla keramideja muodostuu ja joilta se voi palata takaisin verenkiertoon.

Keramidien pitoisuudet vaihtelevat eri lipoproteiinien välillä. Jos henkilön lipidiprofiili on normaali, suurin osa eli noin 60 mooliprosenttia kaikista plasman keramideista sijaitsee LDL-

## Ydinasiat

- » Sepelvaltimotautiin liittyy merkittävä sydänkuoleman riski.
- » Nykyiset, vahvasti ikään ja kolesterolipitoisuuksiin pohjautuvat riskilaskurit eivät aina tunnista suuren riskin potilasta riittävän ajoissa.
- » Lipidomiikkatutkimukset ovat tuoneet esiin plasman lipidejä, jotka saattavat merkittävästi edistää sepelvaltimotaudin ennustettavuutta.
- » Plasman keramidipitoisuutta voidaan mitata osana sepelvaltimotaudin riskinarviota.
- » Uudet lipiditestit tarjoavat mahdollisuuden kehittää sepelvaltimotaudin riskinarviota ja hoitoa Suomessakin.

hiukkasissa, 25 mooliprosenttia HDL-hiukkasissa ja 15 mooliprosenttia VLDL-hiukkasissa. Spesifisten keramidimolekyylien eli keramidien alalajien jakauma on huomattavan erilainen eri lipoproteiinihiukkasissa. Niinpä esimerkiksi palmitaattia (C16:0) sisältävän keramidin määrä HDL:ssä on lähes kaksinkertainen verrattuna sen kokonaispitoisuuteen VLDL:ssä ja LDL:ssä, kun taas lignoseriinihappoa (C24:0) sisältävää keramidia on vähemmän HDL:ssä (18,19).

## Keramidien rooli kardio-metabolisissa tiloissa

Lipoproteiinien kuljettamilla keramideilla on merkittävä patofysiologinen rooli aterogeneesissä ja siihen liittyvissä metabolisissa häiriötiloissa. On osoitettu, että keramidit ovat väkivoituneet lähes 50-kertaisesti apolipoproteiini B:tä sisältäviin kokkaroituneisiin lipoproteiinihiukkasiin valtimon ateroskleroottisessa plakissa (20). Tämä on todennäköisesti seurausta siitä, että plakin solut erittävät tulehduksellisia sytokiineja (gammainterferoni, tuumorinekroositekijä alfa, interleukiini-1 beeta), jotka lisäävät plakissa olevaa sfingomyelinaasientsyy-

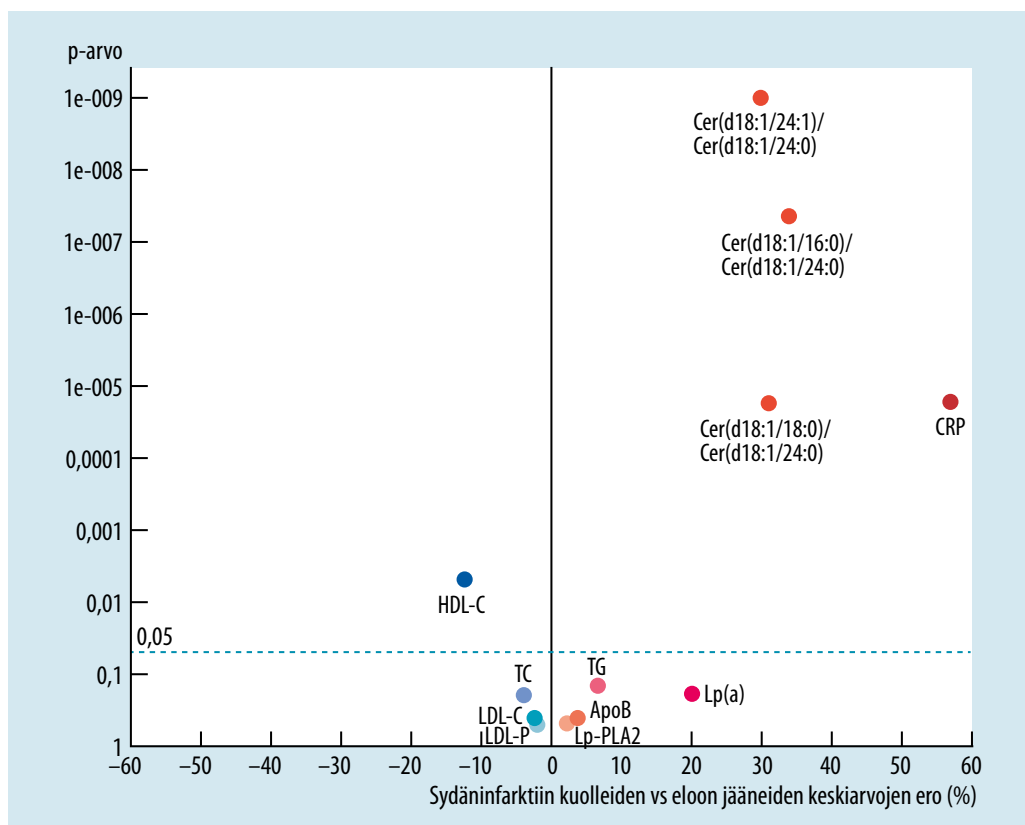
miä. Verisuonten seinämään kertyneiden LDL-hiukkasten mukana myös keramidien määrä verisuonen seinämässä suurenee. Keramidi puolestaan ruokkii paikallista transkriptiotekijä NFκB:n välittämää tulehdustilaa ja siten myös ateroskleroosin etenemistä.

Myös ylipainoisten tyypin 2 diabeetikkojen LDL:n keramidipitoisuus on suurentunut, ja suureneminen korreloi merkittävästi insuliiniresistenssin kanssa sekä huonontaa luustolihasen insuliinivastetta (21). On varsin mahdollista, että LDL:n lisäksi hiukkaskooltaan pienemmät HDL-hiukkaset voivat kuljettaa keramideja eri kohteisiin elimistössä ja siten lisätä näiden esimerkiksi ohjelmoidun solukuoleman säätelyyn liittyvien ”solukuoleman lähettiläiden” toimintaa (22). Onkin tärkeää ymmärtää ne perusmekanismit, joiden kautta keramidien määrä lisääntyy eri kudoksissa, erityisesti mak-sassa, ja näihin mekanismeihin vaikuttamalla pyrkiä vähentämään keramidien joutumista verenkierron lipoproteiineihin.

## Keramidit ja sepelvaltimotautikuolleisuus

Kansainvälisten 445 potilaan LURIC- ja 581 potilaan ATHEROREMO-IVUS-tutkimusten Suomessa tehdyt kattavat lipidomiikka-analyysit osoittivat, että Cer(d18:1/16:0), Cer(d18:1/18:0) ja Cer(d18:1/24:1) -keramidipitoisuuksien suurentuminen ennusti sepelvaltimotautipotilaiden suurentunutta sydän- ja verisuonitautikuolemariskiä (23,24). Poikkeuksena oli Cer(d18:1/24:0)-keramidi, jonka suurentunut pitoisuus korreloi suotuisan ennusteen kanssa. Tämän takia ensiksi mainittujen kolmen keramidin ja Cer(d18:1/24:0):n välinen suhde vaikutti lupaavalta uudelta biomarkerilta sydäntapahtumien riskin arviontiin.

Näiden tulosten toistettavuus varmennettiin vielä kolmessa etenevässä tutkimuksessa, joissa oli stabiilia sepelvaltimotautia sairastavia potilaita (suomalainen 160 potilaan COROGENE-tutkimus, jossa kahden ja puolen vuoden seuranta-aika sekä norjalainen 1 587 potilaan BECAC-aineisto, jossa viiden vuoden seuranta-aika) sekä välittömästi se-



**KUVA 2.** Sepelvaltimotautipotilaiden COROGENE-tutkimuksen tuloksia (9). X-akselilla on muuttujien plasmapitoisuuksien prosenttinen ero ryhmien välillä (seuranta-aikana sydäninfarktiin kuolleet vs eloon jääneet sepelvaltimotautipotilaat) ja Y-akselilla erojen tilastollinen merkitsevyys (p-arvo). ApoB = apolipoproteiini B, Cer = keramidi, CRP = C-reaktiivinen proteiini, HDL-C = HDL-kolesteroli, LDL-C = LDL-kolesteroli, LDL-P = LDL-hiukkasten määrä, Lp(a) = lipoproteiini (a), Lp-PLA2 = lipoproteiiniin liittyvä fosfolipaasi A2, TC = kokonaiskolesteroli, TG = triglyseridi

pelvaltimotautikohtauksen jälkeen seurantaan otettuja potilaita (sveitsiläinen 1 637 potilaan SPUM-ACS-aineisto, jossa vuoden seuranta-aika) (9).

COROGENE-tutkimuksessa määritettiin keramidien lisäksi myös useiden muiden biomarkkereiden pitoisuudet vertailun vuoksi. Näissä tutkimuksissa HDL-hiukkasiin liittyvät muuttujat (HDL-kolesteroli, HDL-hiukkasten määrä ja apolipoproteiini A1) pienensivät riskiä. Herkkä CRP-määritys korreloi merkitsevästi sepelvaltimotaudin aiheuttaman sydänkuoleman kanssa, mutta vastaavaa yhteyttä ei havaittu lipoproteiini (a) -pitoisuuden ja lipoproteiiniin liittyvän fosfolipaasi A2:n aktiivisuuden osalta. Vaikka LDL-kolesteroli onkin varmuudella osoitettu kausaalinen tekijä sepelvaltimotaudin synnyssä (25), paradoksaalisesti LDL-koleste-

rolin pitoisuus korreloi negatiivisesti sepelvaltimotaudin aiheuttaman sydänkuoleman kanssa (9). LDL-hiukkasten lukumäärä ja sitä heijastava apolipoproteiini B -pitoisuus osoittautuivat tämän riskin kannalta neutraaleiksi. Tilastollisesti kaikkein voimakkain ennustearvo oli ennalta määritellyillä keramidien keskinäisillä suhteilla Cer(d18:1/16:0)/Cer(d18:1/24:0), Cer(d18:1/18:0)/Cer(d18:1/24:0) ja Cer(d18:1/24:1)/Cer(d18:1/24:0) (KUVA 2) (9).

### Keramidiriskipisteet ja sepelvaltimotautipotilaan sydänkuoleman riski

Keramidianalyysin klinisen käyttökelpoisuuden parantamiseksi kehitettiin tuloksiin pohjautuva pisteytys. **TAULUKOSSA 1** esitetään sy-

**TAULUKKO 1.** Sepelvaltimotautipotilaiden keramidipisteet, LDL-kolesterolipitoisuus ja sydänkuoleman riski (9). BECAC-aineiston stabiilia sepelvaltimotautia sairastaville potilaille esitetään viiden vuoden ja SPUM-ACS-aineiston sepelvaltimotautikohtauspotilaille yhden vuoden kumulatiivinen sydänkuoleman riski.

BECAC					
Keramidit	Riski	Riskisuhde	LDL-kolesterolin		
Keramidi-luokka			Pitoisuus (mmol/l)	Riski	Riskisuhde
0–2	2,7 %	1,0	≤ 2,6	6,6 %	1,0
3–6	4,8 %	1,8	2,6–3,7	4,8 %	0,7
7–9	6,9 %	2,5	3,7–4,5	3,5 %	0,5
10–12	11,4 %	4,2	≥ 4,5	4,1 %	0,6
SPUM-ACS					
Keramidit	Riski	Riskisuhde	LDL-kolesterolin		
Keramidi-luokka			Pitoisuus (mmol/l)	Riski	Riskisuhde
0–2	1,6 %	1,0	≤ 2,7	4,8 %	1,0
3–6	2,6 %	1,7	2,7–3,7	2,9 %	0,6
7–9	3,3 %	2,1	3,7–4,5	1,1 %	0,2
10–12	9,4 %	6,0	≥ 4,5	1,1 %	0,2

Värikoodi
0–3 %
3–6 %
6–9 %
>9 %

**TAULUKKO 2.** Keramidipisteet, LDL-kolesterolipitoisuus ja sydäntapahtumien sekä sydänkuolemien riski väestötasolla (28). Tulokset ovat FINRISKI 2002 -väestöaineistosta, ja taulukossa esitetään kymmenen vuoden kumulatiivinen riski.

Sydäntapahtuma					
Keramidit	Riski	Riskisuhde	LDL-kolesterolin		
Keramidi-luokka			Pitoisuus (mmol/l)	Riski	Riskisuhde
0–2	9,7 %	1,0	≤ 2,9	13,0 %	1,0
3–6	13,6 %	1,4	2,9–3,8	15,0 %	1,2
7–9	22,0 %	2,3	3,8–4,7	16,7 %	1,3
10–12	26,1 %	2,7	≥ 4,7	18,1 %	1,4
Sydänkuolema					
Keramidit	Riski	Riskisuhde	LDL-kolesterolin		
Keramidi-luokka			Pitoisuus (mmol/l)	Riski	Riskisuhde
0–2	1,2 %	1,0	≤ 2,9	1,8 %	1,0
3–6	1,9 %	1,6	2,9–3,8	2,2 %	1,2
7–9	3,8 %	3,2	3,8–4,7	2,8 %	1,5
10–12	5,1 %	4,3	≥ 4,7	3,4 %	1,8

Värikoodi
0–10 %
10–20 %
20–25 %
>25 %

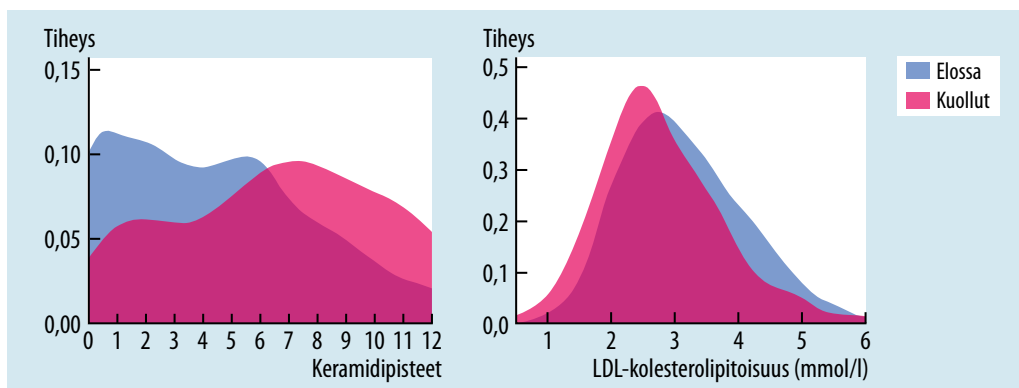
Värikoodi
0–1,5 %
1,5–3 %
3–5 %
>5 %

dän- ja verisuonitautikuoleman riski BECAC- ja SPUM-ACS-aineistoissa eri keramidipiste-luokissa (0–2, 3–6, 7–9 ja 10–12 pistettä). Taulukossa on vertailun vuoksi myös vastaava tieto suhteutettuna LDL-kolesterolipitoisuu-teen. Taulukosta nähdään, että keramidiluokan suurentuessa sepelvaltimotautipotilaan sydän-kuoleman riski lisääntyy systemaattisesti ja on keskimäärin viisinkertainen pistemäärältään suurimmassa keramidikategoriassa verrattuna pienimpien pisteiden ryhmään.

Pistemäärältään suurimpaan luokkaan sijoit-tui noin 10 % ja vastaavasti pienimpään luok-

kaan noin 40 % kaikista potilaista. Mielenkiin-toista oli, että LDL-kolesterolin pitoisuuden suurentuessa sepelvaltimotautipotilaiden riskin ei havaittu suurentuvan vastaavasti, vaan kävi pikemminkin päinvastoin, sillä pienet LDL-kolesterolipitoisuudet liittyivät suurempaan ja suuret pitoisuudet pienempään sydän- ja veri-suonitautikuoleman riskiin.

Pienen LDL-kolesterolipitoisuuden ja suu-rentuneen sydänkuolemariskin välisen yhtey-den syytä ei tunneta. Mahdollinen selitys saat-taa olla esimerkiksi sepelvaltimotautiin liittyvä krooninen lievä tulehdus, joka saattaa lisätä



**KUVA 3.** Seuranta-aikana sydänkuoleman kokeneiden ja hengissä selvinneiden sepelvaltimotautipotilaiden keramidipisteiden ja LDL-kolesterolipitoisuuden jakaumat BECAC-aineistossa.

LDL-reseptoreiden ilmaantumista maksasolujen pinnalla ja näin tehostaa LDL-hiukkasten poistumista verenkierrosta samalla kun aikaisemmin kuvattu tulehduksellisten sytokiinien ja keramidien muodostama noidankehä pitää yllä tulehdusreaktiota sepelvaltimoplaakissa ja saattaa lisätä sen repeämisherkkyttä (20,26,27).

**KUVASSA 3** esitetään keramidipisteiden sekä LDL-kolesterolipitoisuuden jakauma potilaista, jotka menehtyivät BECAC-tutkimuksen seuranta-aikana sydän- ja verisuonitauteihin sekä potilaista, jotka selvisivät hengissä koko seuranta-ajan.

## Keramidit väestötason riskiseulonassa

Keramideja ja sydäninfarktin riskiä on tutkittu väestötasolla 8 101 hengen FINRISKI 2002 -aineistossa (28). Tämä tutkimus osoitti keramidien ja sydän- ja verisuonitautitapahtumien välisen yhteyden myös aiemmin terveessä suomalaisessa väestössä.

FINRISKI-aineistossa käytettiin myös edellä kuvattua keramidiluokitusta. **TAULUKOSSA 2** esitetään sydäntapahtumien ja sydänkuolemien määrät eri riskiluokissa (28). Pisteiltään pienimmän (40 % tutkituista henkilöistä) ja suurimman (10 % tutkituista henkilöistä) keramidiluokan (0–2 vs 10–12 pistettä) välillä havaittiin 2,7-kertainen ero kaikissa sydäntapahtumissa. Vastaavasti sydän- ja verisuonitau-

tikuolemat olivat 4,3 kertaa yleisempiä suurimman pistemäärän keramidiluokassa verrattuna pienimmän pistemäärän luokkaan. Vastaavat luvut LDL-kolesterolin osalta olivat 1,4 ja 1,8, kun verrattiin henkilöitä, joiden LDL-kolesterolipitoisuus oli alle 2,9 mmol/l (40 % tutkituista henkilöistä) niihin henkilöihin, joiden LDL-kolesterolipitoisuus oli yli 4,7 mmol/l (10 % tutkituista henkilöistä).

Muissakin lipidomiikkatutkimuksissa on havaittu keramidien osalta samansuuntaisia tuloksia kuin edellä mainituissa suomalais-tutkimuksissa (29,30). Äskettäin julkaistut tulokset Espanjassa tehdystä PREDIMED-tutkimuksesta ovat linjassa edellä mainittujen Suomessa tehtyjen tutkimusten kanssa (31). PREDIMED-tutkimuksen 980 henkilön aineistosta selvitettiin väliamerellisen ravinnon vaikutusta sydäntapahtumien riskiin ja analysoitiin keramidien Cer(d18:1/16:0), Cer(d18:1/22:0), Cer(d18:1/24:0) ja Cer(d18:1/24:1) pitoisuudet. Pitkäaikaiset, keskimäärin 4,8 vuoden seurantatulokset osoittivat, että ravinnolla voitiin merkittävästi vaikuttaa sydäntapahtumien riskiin. Mielenkiintoista ja uutta oli, että riski väheni merkittävästi niiden henkilöiden osalta, joilla oli lähtötilanteessa mediaania suuremmat keramidipitoisuudet, vaikka tutkimuksessa käytetty ruokavalio ei muuttanut merkittävästi keramidipitoisuuksia. Ravinnolla ei ollut vaikutusta sydäntapahtumariskiin, jos lähtötilanteen keramidipitoisuudet olivat mediaania pienemmät.

**TAULUKKO 3.** Keramideihin liittyviä vielä avoimia kysymyksiä.

1. Miten tulee suhtautua ikään perustuviin riskimallinukuihin – pitääkö pyrkiä tunnistamaan riskit aikaisemmin sekä aloittamaan ehkäisevät toimenpiteet aikaisemmin ja mahdollisesti eri tavalla kohdennettuna kuin nykyisin?
2. Miten tehostaa erityisen suuren riskin potilaiden hoitoa – onko riskin tarkemmasta tunnistamisesta apua?
3. Mikä on lipidimittausten osa riskinarvioinnissa – kannattaako tavanomaisten mittausten täydentäminen uudemmilla ja mahdollisesti paremmin riskinarvointiin sopivilla lipidimittauksilla?
4. Miten lipoproteiinihiukkasten lipidi- ja proteiinikoostumukset vaikuttavat niiden aterogeenisuuteen?
5. Ovatko keramidit kausaalisesti yhteydessä sepelvaltimotautiin?

## Keramidit ja lääkehoito

Verenkierrossa olevien keramidien pitoisuuksia voidaan pienentää esimerkiksi statiineilla ja PCSK9:n estäjillä (23,32). Näin tapahtuva keramidipitoisuuden pieneneminen johtunee pääasiassa verenkierrossa olevien LDL-hiukkasten määrän vähentymisestä. Tulevaisuudessa on mielenkiintoista nähdä, onko keramidipitoisuuden pienentämisellä myös LDL-kolesterolipitoisuuden pienentämisestä riippumatonta vaikutusta sydäntapahtumien estossa. Tulevaisuudessa selvinnee myös, vaikuttavatko keramidipitoisuuden muutokset eri lipoproteiinihiukkasten laatuun esimerkiksi PCSK9:n estäjä- tai statiinihoidon yhteydessä.

Geneettiset tutkimukset ovat osoittaneet, että PCSK9-geenin toimintaa estävät mutaatiot vähentävät erittäin merkittävästi iskeemisen sydänsairauden riskiä (47 %, riskisuhde 0,50), vaikka näiden mutaatioiden kantajien LDL-kolesterolipitoisuus on vain 15 % muuta väestöä pienempi (33). Tämän erittäin merkittävän vaikutuksen on arveltu johtuvan pitkäaikaisesta melko pienestäkin LDL-kolesterolipitoisuuden erosta mutaation kantajien ja muun väestön välillä. Toisaalta lipidomiikka-analyysit ovat osoittaneet, että PCSK9-geenin hiljentäminen koe-eläinmallissa (poistogeeninen hiirimalli) samoin kuin sen toimintaa estävä ihmisen R46L-mutaatio johtaa erityisesti palmitaattia (C16:0) ja oleaattia (C18:0) sisältävien sfingolipidien pitoisuuden pienenemiseen, vaikka esimerkiksi R46L-mutaation kantajien osalta muutos LDL-kolesterolipitoisuuksissa (alle 10 %) ei ollut tilastollisesti merkitsevä (34).

On hyvin mahdollista, että mutaation seurauksena vaimentuneen PCSK9-geenin sepelvaltimotautia estävä vaikutus ei johdu pelkästään LDL-kolesterolipitoisuuden pienenemisestä vaan myös siitä, että kyseessä on laajempi muutos lipidiprofilissa. Myös esimerkiksi metformiini ja fenofibraatti pienentävät keramidipitoisuuksia (35,36).

## Lopuksi

Keramidien osalta vielä avoimia kysymyksiä esitetään **TAULUKOSSA 3**. Nykytiedon perusteella keramidit näyttävät edistävän sepelvaltimotaudin riskien ennustamista. Tämä on esimerkiksi siitä, miten uudet diagnostiset testit avaavat uusia mahdollisuuksia kolesterolikeskeisessä lipiditutkimuksessa. Kolesterolin lisäksi voidaan mitata muiden lipidimolekyylien pitoisuuksia, mikä lisää osuvuutta merkittävästi verrattuna vuosikymmeniä vallinneeseen käytäntöön, erityisesti jo sepelvaltimotautia sairastavien henkilöiden osalta. On todennäköistä, että kehitys ei pysähdy keramidien määrittelyyn, vaan mukaan liitetään tietoa muistakin lipidiluokista, jotka saattavat merkittävästi lisätä tietoa sepelvaltimotaudin ennusteesta ja vaikuttaa esimerkiksi lääkehoidon käytäntöihin.

Seriini-palmitoyyylitransferaasi ja spesifiset keramidisyntaasit ovat jo nyt lääkekehityksen kohteita, ja on mahdollista, että tulevaisuudessa niin sydän- ja verisuonitautien kuin aineenvaihduntasairauksienkin hoidossa pyritään yhtenä vaihtoehtona myös kohdennettuun keramidisynteesin estoon. Tätä odotettaessa sepelvaltimotaudin hoitoa pystytään edistämään yksilöllistämällä elintapaohjeistusta sekä nykyisiä lääkkeitä, kunhan ensin tunnistetaan suuren riskin potilaat.

Äskettäin julkaistussa laajassa kansainvälisessä terveydenhuollon laatua eri maissa selvittäneessä tutkimuksessa huomio kiinnittyy siihen, että Suomessa iskeemisten sydänsairauksien aiheuttama kuolleisuus on muita läntisen Euroopan maita suurempi (37). Uudet lipidibio-



markkerit voivat osaltaan auttaa ennen aikaisten sydänkuolemien ehkäisemisessä esimerkiksi siten, että valikoidut potilaat voidaan ohjata suurinnoksen PCSK9:n estäjä- tai statiinihoidon pariin. Nämä biomarkerit voivat myös tukea potilasta ravitsemusmuutosten toteuttamisessa.

Tuoreen CANTOS-tutkimuksen perusteella tulehdusta hillitsevillä lääkkeillä saattaa olla suotuisa estovaikutus tehokasta lipidilääkitystä saavien potilaiden sepelvaltimotautiin (38). Niinpä näkymät sekä sepelvaltimotaudin riskin ennustamisen että ehkäisevien toimenpiteiden kannalta ovat lupaavia. Sepelvaltimotaudin ennustemittareiden arsenaalin suurentaminen ja hoidon edelleen tarkentaminen ovat selkeitä

haasteita nykyisessä ympäristössä. Terveellisistä ruokailutottumuksista ja laajamittaisesta statiinihoidosta huolimatta sydän- ja verisuonitaudit, joista yleisin on sepelvaltimotauti, muodostavat nimittäin edelleen suurimman yksittäisen kuolinsyiden ryhmän niin meillä kuin monessa muussakin väestössä. Tässä Pohjois-Karjala-projektin ajoista voimakkaasti muuttuneessa ympäristössä pelkän LDL-kolesterolipitoisuuden osuus sepelvaltimotaudin vaaratekijänä näyttää hiipuvan ja vastaavasti LDL-hiukkasten tulehduksellista aterogeneesiä ylläpitävä laadullinen muutos nousevan yhä merkittävämmäksi (39). ■

#### **REIJO LAAKSONEN, lääketieteellinen johtaja**

Zora Biosciences Oy, Espoo

**Professori**, Tampereen yliopisto

**Johtaja**, Tampereen sydän- ja verisuonisairauksien tutkimuskeskus

**Lääketieteellinen johtaja**, Tampereen biopankki

#### **KATARIINA ÖÖRNI, FT, biokemian dosentti, tutkimusryhmän johtaja**

Wihurin tutkimuslaitos, Helsinki

#### **MATTI JAUHIAINEN, dosentti, Helsingin yliopisto**

**Vanhempi tutkija**, Lääketieteellinen tutkimuslaitos Minerva

**Vieraileva tutkija**, Terveysten ja hyvinvoinnin laitos

#### **MIKA HILVO, dosentti, Tampereen yliopisto**

**Päällikkö**, Zora Biosciences Oy, Espoo, bioinformatiikan yksikkö

#### **PETRI T. KOVANEN, LKT, professori, sisätautien erikoislääkäri**

Wihurin tutkimuslaitos, Biomedicum Helsinki 1

#### **JUHA SINISALO, kardiologian professori, Helsingin yliopisto**

**Osastonylilääkäri**, HYKS Sydän- ja keuhkokeskus

#### **SIDONNAISUUDET**

**Reijo Laaksonen**: Muut sidonnaisuudet (Zora Biosciences Oy)

**Katariina Öörni**: Ei sidonnaisuuksia

**Matti Jauhiainen**: Ei sidonnaisuuksia

**Mika Hilvo**: Ei sidonnaisuuksia

**Petri Kovanen**: Luentopalkkio/asiantuntijapalkkio (Amgen, Astra-Zeneca, Roche, Aegerion, Sanofi, Suomen MSD, Raisio, Unilever), korvaukset koulutus- ja kongressikuluista (Amgen)

**Juha Sinisalo**: Luentopalkkio/asiantuntijapalkkio (Astra-Zeneca, Amgen, Novo Nordisk Farma), korvaukset koulutus- ja kongressikuluista (Abbott, Actelion Pharmaceuticals, Medtronic)

#### **SUMMARY**

##### **Ceramides and coronary artery disease**

Patients with established coronary heart disease (CHD) have an increased risk for CHD events which can be reduced by optimizing preventive therapy. By targeting the most intensive treatment regimens to patients at the highest risk would also be cost-effective. The currently used risk calculators, however, rely heavily on age and cholesterol measurements and do not necessarily identify patients at risk early enough for successful preventive measures. Recent lipidomic studies have revealed the presence of hundreds of different lipid species in circulation, some of them being potentially better prognostic factors than the traditional cholesterol measurements. Plasma ceramide concentrations have proved to be more significant predictors of death caused by coronary heart disease than plasma LDL-cholesterol concentration. Clinical use of ceramide testing is already available in certain clinics in the United States, and it is likely that more comprehensive lipid testing, including plasma ceramides, will become more widespread and improve predictability and treatment of coronary heart disease.



## KIRJALLISUUTTA

1. FINRISKI-laskuri. Terveystiedon ja Hyvinvoinnin laitos 2014 [päivitetty 23.11.2014]. [www.thl.fi/finriski-laskuri](http://www.thl.fi/finriski-laskuri).
2. HeartScore. European Society of Cardiology. [www.heartscore.org](http://www.heartscore.org).
3. Sachdeva A, Cannon CP, Deedwania PC, ym. Lipid levels in patients hospitalized with coronary artery disease: an analysis of 136,905 hospitalizations in Get With The Guidelines. *Am Heart J* 2009;157:111–7.
4. Olsson AG, Schwartz GG, Szarek M, ym. High-density lipoprotein, but not low-density lipoprotein cholesterol levels influence short-term prognosis after acute coronary syndrome: results from the MIRACL trial. *Eur Heart J* 2005;26:890–6.
5. Puri R, Nissen SE, Libby P, ym. C-reactive protein, but not low-density lipoprotein cholesterol levels, associate with coronary atheroma regression and cardiovascular events after maximally intensive statin therapy. *Circulation* 2013;128:2395–403.
6. Summers SA. Could ceramides become the new cholesterol? *Cell Metab* 2018;27:276–80.
7. Larsen PJ, Tennagels N. On ceramides, other sphingolipids and impaired glucose homeostasis. *Mol Metab* 2014;28:252–60.
8. Merrill AH, Lingrell S, Wang E, ym. Sphingolipid biosynthesis de novo by rat hepatocytes in culture. Ceramide and sphingomyelin are associated with, but not required for, very low density lipoprotein secretion. *J Biol Chem* 1995;13834–41.
9. Laaksonen R, Ekroos K, Sysi-Aho M, ym. Plasma ceramides predict cardiovascular death in patients with stable coronary artery disease and acute coronary syndromes beyond LDL-cholesterol. *Eur Heart J* 2016;37:1967–76.
10. Watt MJ, Barnett AC, Bruce CR, ym. Regulation of plasma ceramide levels with fatty acid oversupply: evidence that the liver detects and secretes de novo synthesised ceramide. *Diabetologia* 2012;55:2741–6.
11. Blachnio-Zabielska A, Baranowski M, Zabielski P, ym. Effect of high fat diet enriched with unsaturated and diet rich in saturated fatty acids on sphingolipid metabolism in rat skeletal muscle. *J Cell Physiol* 2010;225:786–91.
12. Lee JS, Pinnamaneni SK, Eo SJ, ym. Saturated, but not n-6 polyunsaturated, fatty acids induce insulin resistance: role of intramuscular accumulation of lipid metabolites. *J Appl Physiol* 2006;100:1467–74.
13. Schmitz-Peiffer C, Craig DL, Biden TJ. Ceramide generation is sufficient to account for the inhibition of the insulin-stimulated PKB pathway in C2C12 skeletal muscle cells pretreated with palmitate. *J Biol Chem* 1999;274:24202–10.
14. Maggio B, Fanani ML, Rosetti CM, ym. Biophysics of sphingolipids II. Glycosphingolipids: an assortment of multiple structural information transducers at the membrane surface. *Biochim Biophys Acta* 2006;1758:1922–44.
15. Sasset L, Zhang Y, Dunn TM, ym. Sphingolipid de novo biosynthesis: a rheostat of cardiovascular homeostasis. *Trends Endocrinol Metab* 2016;27:807–19.
16. Rodriguez-Cuenca S, Pellegrinelli V, Campbell M, ym. Sphingolipids and glycerophospholipids – The “ying and yang” of lipotoxicity in metabolic diseases. *Prog Lipid Res* 2017;66:14–29.
17. Kontush A, Lhomme M, Chapman MJ. Unraveling the complexities of the HDL lipidome. *J Lipid Res* 2013;54:2950–63.
18. Wiesner P, Leidl K, Boettcher A, ym. Lipid profiling of FPLC-separated lipoprotein fractions by electrospray ionization tandem mass spectrometry. *J Lipid Res* 2009;50:574–85.
19. Ståhlman M, Fagerberg B, Adiels M, ym. Dyslipidemia, but not hyperglycemia and insulin resistance, is associated with marked alterations in the HDL lipidome in type 2 diabetic subjects in the DIWA cohort: impact on small HDL particles. *Biochim Biophys Acta* 2013;1831:1609–17.
20. Schissel SL, Tweedie-hardman J, Rapp JH, ym. Rabbit aorta and human atherosclerotic lesions hydrolyze the sphingomyelin of retained low-density lipoprotein. *J Clin Invest* 1996;98:1455–64.
21. Boon J, Hoy AJ, Stark R, ym. Ceramides contained in LDL are elevated in type 2 diabetes and promote inflammation and skeletal muscle insulin resistance. *Diabetes* 2013;62:401–10.
22. Holopainen J. Ceramide – a messenger of cell death. A biophysical approach. Väitöskirja. Helsingin yliopisto 2001.
23. Tarasov K, Ekroos K, Suoniemi M, ym. Molecular lipids identify cardiovascular risk and are efficiently lowered by simvastatin and PCSK9 deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 2014. DOI: 10.1210/jc.2013-2559.
24. Cheng JM, Suoniemi M, Kardys I, ym. Plasma concentrations of molecular lipid species in relation to coronary plaque characteristics and cardiovascular outcome: results of the ATHEROREMO-IVUS study. *Atherosclerosis* 2015;243:560–6.
25. Ference BA, Ginsberg HN, Graham I, ym. Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease. 1. Evidence from genetic, epidemiologic, and clinical studies. A consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. *Eur Heart J* 2017;38:2459–72.
26. Gierens H, Nauck M, Roth M, ym. Interleukin-6 stimulates LDL receptor gene expression via activation of sterol-responsive and Sp1 binding elements. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000;20:1777–83.
27. Edsfield A, Dunér P, Ståhlman M, ym. Proinflammatory role of sphingolipids and glycosphingolipids in the human atherosclerotic plaque. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2016;36:1132–40.
28. Havulinna AS, Sysi-Aho M, Hilvo M, ym. Circulating ceramides predict cardiovascular outcomes in the population-based FINRISK 2002 cohort. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2016;36:2424–30.
29. Meikle PJ, Wong G, Tsores D, ym. Plasma lipidomic analysis of stable and unstable coronary artery disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2011;31:2723–32.
30. Park JY, Lee SH, Shin MJ, Hwang GS. Alteration in metabolic signature and lipid metabolism in patients with angina pectoris and myocardial infarction. *PLoS One* 2015. DOI: 10.1371/journal.pone.0135228.
31. Wang DD, Toledo E, Hruby A, ym. Plasma ceramides, mediterranean diet, and incident cardiovascular disease in the PREDIMED Trial (Prevención con Dieta Mediterránea). *Circulation* 2017;135:2028–40.
32. Hilvo M, Simolin H, Metso J, ym. PCSK9 inhibition alters the lipidome of plasma and lipoprotein fractions. *Atherosclerosis* 2018;269:159–65.
33. Cohen JC, Boerwinkle E, Mosley TH, ym. Sequence variations in PCSK9, low LDL, and protection against coronary heart disease. *N Engl J Med* 2006;354:1264–72.
34. Jänis MT, Tarasov K, Ta HX, ym. Beyond LDL-C lowering: distinct molecular sphingolipids are good indicators of proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9) deficiency. *Atherosclerosis* 2013;228:380–5.
35. Zabielski P, Chacinska M, Charkiewicz K, ym. Effect of metformin on bioactive lipid metabolism in insulin-resistant muscle. *J Endocrinol* 2017;233:329–40.
36. Croyal M, Kaabia Z, León L, ym. Fenofibrate decreases plasma ceramide in type 2 diabetes patients: a novel marker of CVD? *Diabetes Metab* 2017. DOI: 10.1016/j.diabet.2017.04.003.
37. Barber RM, Fullman N, Sorensen RJD, ym. Healthcare access and quality index based on mortality from causes amenable to personal health care in 195 countries and territories, 1990–2015: a novel analysis from the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet* 2017;390:231–66.
38. Ridker PM, Everett BM, Thuren T, ym. Antiinflammatory therapy with canakinumab for atherosclerotic disease. *N Engl J Med* 2017;377:1119–31.
39. Kovanen P. Kohti potilaskohtaista sepelvaltimotautiriskin arviointia. *Suom Lääkäriläilä* 2016;71:2547.